

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-045417

(43)Date of publication of application : 15.02.1990

(51)Int.Cl.

A61K 9/50

B01J 13/02

(21)Application number : 63-194007

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 03.08.1988

(72)Inventor : NOZAWA IWAO  
SUZUKI YOSUKE  
MIKI KAZUYUKI

## (54) TEMPERATURE-SENSITIVE MICROSPHERE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To provide a temperature-sensitive microsphere containing a biodegradable polymer and a liquid crystal-forming compound having a gel-liquid crystal transition temperature falling within a specific range, effective in performing thermotherapy in a state of obliterated neovessel of cancer and capable of integrating a thermotherapy and a chemical embolic therapy.

CONSTITUTION: The objective microsphere contains (A) a liquid crystal-forming compound having a gel-liquid crystal transition temperature of 35-45° C (e.g., polyoxyethylene glyceryl monostearyl ether or polyoxyethylene 2-hexyldecyl ether) and (B) a biodegradable polymer [e.g., polyactic acid or poly( $\beta$ -hydroxybutyric acid)]. When the polymer has a molecular weight of 1,000-1,000,000, preferably 1,000-100,000, the microspheres forming the embolus in the embolic therapy can be easily decomposed and absorbed to efficiently eliminate the embolic state of the blood vessel.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-45417

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 9/50  
B 01 J 13/02

識別記号

A

庁内整理番号

7417-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)2月15日

8317-4G B 01 J 13/02

L

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 温度感応性微小球体

⑯ 特 願 昭63-194007

⑰ 出 願 昭63(1988)8月3日

⑱ 発 明 者	野 沢 巖	千葉県船橋市本中山4-18-11
⑱ 発 明 者	鈴 木 要 介	神奈川県川崎市中原区上平間241
⑱ 発 明 者	三 木 和 之	神奈川県中郡二宮町山西457
⑲ 出 願 人	ライオン株式会社	東京都墨田区本所1丁目3番7号
⑲ 代 理 人	弁理士 中 村 稔	外8名

明 細 書

1. 発明の名称 温度感応性微小球体

2. 特許請求の範囲

35℃～45℃の範囲にゲル液晶相転移温度を有する液晶形成化合物と生分解性高分子とを含有することを特徴とする温度感応性微小球体。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、制癌剤などの薬剤の担体として幅広く利用することができるマイクロカプセルやマイクロスフィアなどの微小球体に関し、特に近年注目を集めている固形癌に対する温熱療法と塞栓療法に効果的に使用できる薬物放出用微小球体に関するものである。

〔従来の技術〕

最近、癌の化学療法においても制癌薬を癌の周辺部位にのみ分布させ、他の正常細胞への副作用を軽減するためのドラッグ・デリバリー・システム(DDS)に関する研究が数多く行われている。なかでも、癌周辺部に長時間にわたって継続的に薬物を供給する徐放性局所投与法として、制癌薬を生体内分解吸収性ポリマーマトリックスに入れた小球体で癌周辺の血管を閉塞させることにより局所投与を可能にする化学的塞栓療法が注目されている。

これらの療法には、従来から生体内分解性ポリ

マーであるポリ乳酸を用いてマイクロスフィアに調製したもの(特開昭59-33211号)や、生体由来のタンパク質であるアルブミン小球体(「癌の臨床」第29巻・第3号1983年3月)を用いたもの、その他、天然高分子であるデンプンを用いた小球体などが知られている。しかしながらポリ乳酸を前記特開昭59-33211号公報に記されているマイクロスフィアとして投与した場合、ポリ乳酸の分子量に無関係に、投与後24時間以降の放出速度が著しく低下することが特開昭61-63613号に明示されている。特に、これらの技術は徐放性(スローリリース)を可能にしたものであり、必要な時期に薬物を放出するといった放出の制御を実現するものではない。

一方、末期固形癌に対する有効な治療法として温熱療法がある。従来癌細胞は41~43℃を境にその新生血管の性質から増殖が抑制され死んでいくという効果に着目して全身温熱療法が行われていた。しかし、最近になりマイクロ波を用いた局所加熱装置が開発されたので、今後さらに温熱

療法による治療頻度が上がるものと予想される。しかしながら、現在、他の療法との併用療法が必ずしも効果的に行われていないのが現状である。

〔発明が解決しようとする課題〕

従って、本発明はトラッグデリバリーシステムに効果的に使用でき、かつ薬物の放出を制御できる微小球体を提供することを目的とする。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、特定のゲル液晶相転移温度を有する化合物を生分解性高分子マトリックス内に分散させたものをマイクロスフィアやマイクロカプセルなどの微小球体の基剤として、該基剤とともに薬剤を用いると薬剤の放出を温度により制御することができるとの知見に基づいてなされたのである。

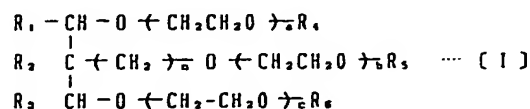
すなわち、本発明は、35℃~45℃の範囲にゲル液晶相転移温度を有する液晶形成化合物と生分解性高分子とを含有することを特徴とする微小球体を提供する。

本発明で用いる生分解性高分子としては、合成高分子及び生体由来高分子のいずれも使用可能で

あり、具体的にはポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリ(β-ヒドロキシ酪酸)、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、カプロラクトン-乳酸共重合体、ポリシアノアクリレート、エチレンカーボネート、デブシペプチドや、アルブミン、ゼラチン、コラーゲンなどの一種または二種以上の混合物が例示される。これらのうち、ポリ乳酸、ポリ(β-ヒドロキシ酪酸)、ポリグリコール酸及び乳酸-グリコール酸共重合体の1種又は2種以上の混合物が好ましい。尚、上記合成高分子としては、分子量1,000~1,000,000、好ましくは1,000~100,000のものを用いるのが好ましい。上記生分解性高分子を用いると、塞栓療法において塞栓した小球体が容易に分解吸収され、血管の閉塞を効率的に解除できる。

本発明では上記生分解性高分子をマトリックスとし、35℃~45℃の範囲にゲル液晶相転移温度を有する液晶形成化合物を分散させるか、若しくは該高分子に液晶形成化合物を溶解させて微小球体を形成する。ここで、該液晶形成化合物とし

ては、下記一般式〔I〕又は〔II〕で表わされる液晶形成性化合物の少なくとも一種を使用するのが好ましいが、生分解性高分子に含有された後で40~43℃付近にゲル液晶相転移温度を有する化合物を用いるのが特に好ましい。つまり、該微小球体に抗癌剤などの薬剤を含有させてマイクロスフィアなどとして温熱療法に使用すると、癌細胞の壊死が始まる41℃付近に液晶形成化合物はゲル液晶相転移温度を有しているもので、含有されている薬物の拡散放出性にその前後の温度で差を生じさせることができるからである。一方、該マイクロスフィアなどを生体内に埋入した場合、生体温度以下で薬物の放出がはじまっては都合が悪いためゲル液晶相転移温度が35℃以下にあるものは好ましくないからである。



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $R_3$ は水素又は炭素数1～6のアルキル基、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ は、水素、炭素数6～30のアルキル基、又は $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COR}_{11}$  ( $R_7 \sim R_{11}$ はそれぞれ水素又は炭素数6～30のアルキル基である。)である。但し、 $R_4 \sim R_6$ の少なくとも1つは炭素数6以上である。 $a$ 、 $b$ 、 $c$ は0～20、 $n$ は0又は1である。 $R_7$ は水素、炭素数1～30のアルキル基又は、 $-\text{COR}_{12}$ で表わされる基 ( $R_{12}$ は水素又は炭素数1～30のアルキル基)、 $R_8$ は水素、炭素数1～30のアルキル基又は、 $-\text{COR}_{13}$ で表わされる基 ( $R_{13}$ は水素又は炭素数1～30のアルキル基)であるが、式〔II〕の化合物の少なくとも1つの末端は炭素数6以上のアルキルエーテル又はアルキルエステルである。又、 $d$ は1～20である。)

上記式中、 $R_1 \sim R_3$ は水素又は炭素数2～3のアルキル基が好ましく、 $R_4 \sim R_6$ 及び $R_7 \sim R_{11}$ におけるアルキル基としては炭素数12～18のものが好ましい。 $a$ 、 $b$ 、 $c$ の合計は0～60、好ましくは1～40、より好ましくは3～

20である。又、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ のアルキル基としては炭素数12～18のものが好ましく、 $d$ は、3～12が好ましい。

これらのうち、構造式〔I〕で表わされる化合物において、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ の1つ以上が炭素数6～24のアルキル基である液晶形成性化合物としては、ポリオキシエチレングリセリールモノステアリルエーテル、ポリオキシエチレングリセリールジステアリルエーテル、ポリオキシエチレングリセリールトリステアリルエーテル、ポリオキシエチレングリセリールモノミリスチルエーテル、ポリオキシエチレングリセリールジミリスチルエーテル、ポリオキシエチレングリセリールトリミリスチルエーテル等が例示される。

又、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ の1つ以上が $-\text{COR}$  ( $R$ は炭素数6～24のアルキル基)で表わされる液晶形成性化合物としては、ポリオキシエチレングリセリールモノステアレート、ポリオキシエチレングリセリールジステアレート、ポリオキシエチレングリセリールトリステアレート、ポリオ

キシエチレントリメチロールプロパンモノステアレート、ポリオキシエチレントリメチロールプロパンジステアレート、ポリオキシエチレントリメチロールプロパントリステアレート等が例示される。

構造式〔II〕で表わされる化合物のうち、 $R_7$ 、 $R_8$ のどちらか1つが水素である化合物としてはポリオキシエチレン2-ヘキシルデシルエーテル、ポリオキシエチレン2-ヘプテルウンデシルエーテル、ポリオキシエチレン2-デシルペンタデシルエーテル等が例示される。

又、 $R_7$ 、 $R_8$ の両方とも水素でない化合物としては、ポリエチレングリコールジステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテルステアレート、ポリオキシエチレンセチルエーテルステアレート、ポリオキシエチレンステアリルエーテルステアレート等が例示される。

上記化合物中、構造式〔I〕で表わされる化合物としては、ポリオキシエチレングリセリールジミリスチルエーテル、ポリオキシエチレングリセ

リールトリミリスチルエーテル、ポリオキシエチレントリメチロールプロパンジステアレート及びポリオキシエチレントリメチロールプロパントリステアレートの1種又は2種以上の混合物が特に好ましく、また構造式〔II〕で表わされる化合物としては、ポリオキシエチレンセチルエーテルステアレート及び/又はポリオキシエチレンステアリルエーテルステアレートが特に好ましい。

本発明では、生分解性高分子(A)と液晶形成性分子(B)の使用比率は特に限定されないが、要求される温度感応性の度合いと必要とされる薬物放出率から、(A)/(B)が95/5～5/95(重量比、以下同じ)、好ましくは80/20～20/80、さらに好ましくは70/30～40/60である。

本発明では、上記生分解性高分子と液晶形成性化合物とを、例えば有機溶剤に溶解させた後乾燥させる等の手段により微小球体を形成するが、この懸濁剤を共存させておきこれらを一体としてマイクロスフィアとすることができる。また、本発

明の微小球体をマイクロカプセルのセルとし、この内に賦形剤などを添加した薬剤をコアとして含ませることもできる。

このようにして使用される薬剤、例えば抗癌薬としては、温熱療法時に相乗効果の期待されるアクリルピシン(三葉オーシャン)などが特に有効であると考えられるが、これに限られるものではなく種々の薬物が使用される。たとえば、アルキル化剤であるシクロホスファミド、チオテパカルボコン、メルファラン、代謝拮抗剤であるシタラビン(Ara-C)、メルカプトプリン、アザチオプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、メトトレキサート、アルカロイドである硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、抗生物質の塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、ダクチノマイシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、マイトエイシンC、ネオカルチノスタチン、免疫強化剤としてクレスチン、インターフェロン、その他L-アスパラギナーゼなどがあげられる。

本発明の微小球体を用いて製造される小球体の

癌部への投与方法としては、カテーテル挿入法が用いられる。すなわちテフロンカテーテルなどを用い、体外から直接、患部近傍の動脈に投与し、癌新生血管を閉塞する。よって、用いられる小球体の粒径は、症状、目的にあったものが望まれ、例えば平均粒径10~300 $\mu$ のものがあげられる。

#### 〔発明の効果〕

本発明によれば、生体温度においては薬物の放出がおさえられ、外部から加えられる熱刺激に回答して薬物を放出するドラッグ・デリバリー・システム用に特に適した微小球体が提供される。

従って、本発明の微小球体を用い、薬剤を含有したマイクロスフィアやマイクロカプセルを使用すると、単独では治療効果の不十分な温熱療法および化学的塞栓療法を融合できる。よって、該小球体で癌新生血管を閉塞した状態で温熱療法を施工できるので、熱が与えるダメージと小球体から熱刺激によって放出される薬物の効果、さらに塞栓の効果という相乗効果が発揮され、極めて有効

な癌治療法を確立することができる。

次に実施例により本発明の内容を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 〔実施例〕

##### 実施例1

固有粘度値 $[\eta] = 1.47$ (ベンゼン中30℃で測定分子量 $6.4 \times 10^4$ )を有するポリ-D,L-乳酸65mg、ポリオキシエチレントリメチロールプロパントリスチレート(日本エマルジョン、TPS-303)65mgおよび抗癌剤としてテガフル10mgを塩化メチレン2g中に溶解した。

別に、ゼラチン(ここでは、分散剤として使用)の1%水溶液を調製した。

100mlビーカーに該ゼラチン水溶液をとり、攪拌羽を用い500rpmで攪拌下、該塩化メチレン溶液を加え、乳化したのち、攪拌を続けることにより塩化メチレンを蒸発させマイクロスフィア化を行った。次ぎにマイクロスフィアを濾過し、

蒸留水で十分洗浄したのち室温にて減圧乾燥して粒子径150~250 $\mu$ のマイクロスフィアを得た。

得られたマイクロスフィアをクロロホルムに溶解し、434nmでの吸光度測定による定量分析の結果、マイクロスフィア中のテガフルの含有率は3%であった。また、得られたマイクロスフィアを重クロロホルムに溶解しH-NMR測定を行った結果、ポリ乳酸のメチンとTPS-303のメチレン比よりTPS-303の含有率は47%であることがわかった。

このようにして得られたテガフル3%含有TPS-303含有マイクロスフィア30mgを20mlの生理食塩水に入れ37℃および43℃に設定された恒温槽にて振とう攪拌し、37℃および43℃におけるマイクロスフィアからのテガフル放出を測定した。各測定時に5mlをサンプルリングし、260nmにおける吸光度を直接測定して、37℃と43℃における薬物放出性の違いを確認した。結果を表-1に示す。

特開平2-45417(5)

表 - 1

温度	薬物放出率(%)					
	2.5hr	5.0hr	10.0hr	20.0hr	30.0hr	40.0hr
43℃	10.7	11.0	11.3	11.7	12.1	12.6
37℃	0.3	0.4	0.5	0.6	0.6	0.7

実施例2

実施例1で用いたものと同じポリ乳酸100mg、ポリオキシエチレングリセリルトリステアレート(日本エマルジョンGWS-305)100mg及び5-フルオロウラシル(5-FU)50mgをジメチルホルムアミド5gに溶解した後、500rpmで攪拌下の冷水に滴下し、沈殿物を濾過後、蒸留水で十分洗浄してマイクロスフィアを得た。

5-FUの含有率を実施例1と同様の方法により測定したところ12%であった。GWS-305の含有率も実施例1と同様にH-NMRで測定し、ポリ乳酸のメチンプロトン、GWS-305のメチレンプロトン比より求めた結果、GWS-305の含有率は40%であった。

これを攪拌固化させてマイクロスフィアを形成させた。内容物を濾過後冷却n-ヘキサンで2~3回洗浄して完全に固化させ、室温にて減圧乾燥してマイクロスフィアを得た。

得られたマイクロスフィアの37℃と43℃における5-FUの放出試験を実施例1と同様の方法により行い、37℃と43℃における放出の際を調べた。結果を表-3に示す。

表 - 3

温度	薬物放出率(%)					
	2.5hr	5.0hr	10.0hr	20.0hr	30.0hr	40.0hr
43℃	8.3	8.7	8.8	9.2	9.6	9.9
37℃	1.9	2.5	2.6	3.0	3.4	3.8

得られた5-FU12%及びWS-305含有マイクロスフィアからの5-FU放出試験を実施例1と同様の方法により行い、表-2に示す、37℃と43℃での5-FUの放出性の違いを確認した。結果を表-2に示す。

表 - 2

温度	薬物放出率(%)					
	2.5hr	5.0hr	10.0hr	20.0hr	30.0hr	40.0hr
43℃	8.1	12.9	16.5	19.7	22.1	23.8
37℃	1.3	1.9	2.0	2.1	2.4	2.7

実施例3

実施例1で用いたのと同じポリ乳酸300mgとTPS-303を150mg秤量し、塩化メチレン20mlに溶解した。

試験管に5-FU300mgを入れ、ここに該塩化メチレン溶液を加えた後氷冷し、続いて氷冷したn-ヘキサンを内容物がスラリー状になるまで滴下した。